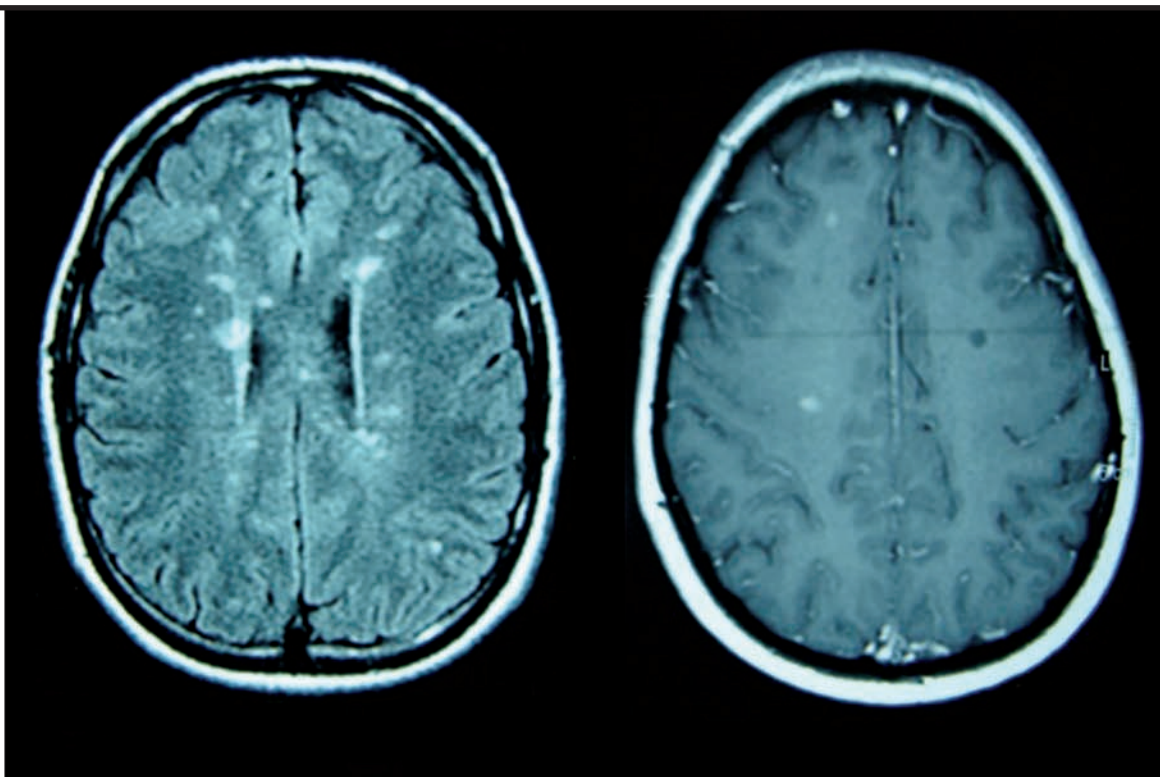


SCLÉROSE EN PLAQUES

DOSSIER ÉLABORÉ
SELON LES CONSEILS
SCIENTIFIQUES
DU D^r OLIVIER GOUT
service de neurologie,
Fondation
ophtalmologique
Adolphe de Rothschild,
Paris, France
[ogout@
fo-rothschild.fr](mailto:ogout@fo-rothschild.fr)



© Coll. C. PAPEIX

Le diagnostic de sclérose en plaques repose sur la notion d'une atteinte neurologique évocatrice d'un événement inflammatoire et démyélinisant du système nerveux central et d'une dissémination spatiale et temporelle de lésions de la substance blanche, dissémination qui peut être montrée par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou par la clinique. Le diagnostic n'est retenu qu'après exclusion des diagnostics différentiels. L'évolutivité de la maladie étant difficilement prévisible au niveau individuel, la décision de traiter est souvent prise tôt. Le suivi du patient, clinique et par l'IRM, permet d'orienter au mieux les stratégies thérapeutiques. L'objectif du traitement est de prévenir l'apparition d'un handicap qui peut être physique ou cognitif.

Olivier Gout

Épidémiologie de la sclérose en plaques et nouveaux critères diagnostiques

La France, pays à forte prévalence

EMMANUELLE LERAY*
SANDRA VUKUSIC**

* EHESP

Sorbonne-Paris-Cité,
département
METIS, CIC-P 1414,
CHU Pontchaillou,
Rennes, France

** Service de
neurologie A
et fondation
Eugène-Devic
EDMUS contre la
sclérose en plaques,
hôpital neurologique
Pierre-Wertheimer,
Hospices civils de
Lyon ; centre des
neurosciences
de Lyon, Inserm 1028
et CNRS UMR5292,
équipe neuro-
oncologie et
neuro-inflammation ;
université de Lyon ;
université Lyon-1,
Lyon, France
sandra.vukusic@chu-lyon.fr

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie fréquente en France, avec environ 100 000 personnes atteintes. Le nombre croissant de malades est probablement à rapprocher d'une augmentation de l'incidence chez les femmes et d'une durée de vie peu diminuée chez les patients (environ 7 ans par rapport à la population générale). Cela étant, le changement des critères diagnostiques a également pu contribuer à une meilleure identification des cas et donc à l'augmentation du nombre de malades à prendre en charge.

Épidémiologie : de grandes disparités géographiques

Prévalence : près de 100 000 cas en France

La prévalence d'une maladie mesure le nombre de cas présents à un instant donné sur une zone géographique spécifiée, quelle que soit l'ancienneté de la maladie. De multiples études de prévalence de la SEP ont été menées dans le monde et ont ainsi permis d'observer d'importantes disparités géographiques. Ainsi, les zones de haute prévalence (> 100 cas pour 100 000 habitants) sont l'Amérique du Nord et l'Europe du Nord, alors que les zones de faible voire très faible prévalence (< 20 cas pour 100 000 habitants) sont l'Amérique du Sud, l'Afrique et l'Asie.¹

De telles différences géographiques ont permis d'émettre des hypothèses quant à la cause de la maladie. En effet, il paraît difficile de penser que ces estimations si contrastées soient seulement dues à des différences dans l'identification des cas et/ou le système d'enregistrement. Elles semblent donc indiquer de réelles différences dans la fréquence de la SEP. Outre les facteurs génétiques, on peut citer parmi les facteurs favorisants environnementaux la latitude, le niveau de vitamine D et d'insolation mais aussi le tabagisme.

La France est considérée comme un pays à forte prévalence. L'étude la plus récente² a ainsi permis d'identifier 99 123 cas de SEP au 31 décembre 2012, soit une prévalence brute de 151 cas pour 100 000 habitants. Le point fort de cette étude est l'utilisation conjointe de plusieurs sources d'identification des cas permettant d'augmenter le niveau d'exhaustivité. En effet, cette étude portait sur les bases du Système national d'information inter-régime de l'Assurance maladie (SNIIRAM), qui regroupe les

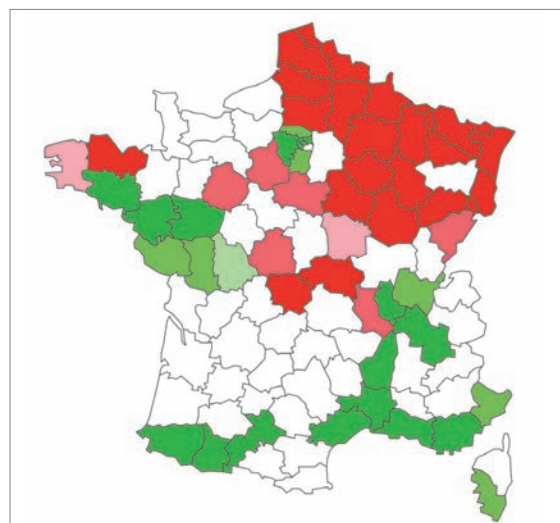
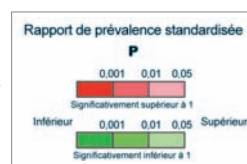


Figure 1. PRÉVALENCE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES EN FRANCE EN 2004. Les départements en rouge correspondent aux départements ayant une prévalence supérieure au niveau moyen français ; ceux en vert sont ceux où la prévalence est inférieure au niveau moyen français. D'après la réf. 5.



principaux systèmes d'assurance maladie de notre pays (dont la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés [CNAM-TS], la Mutualité sociale agricole [MSA], et le Régime social des indépendants [RSI]) et du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Un bénéficiaire était considéré comme un cas de SEP s'il était déclaré en affection longue durée pour SEP (ALD n° 25), s'il avait reçu une prescription d'au moins un traitement spécifique de la SEP (interféron bêta, acétate de glatiramère, fingolimod, natalizumab), s'il recevait une pension d'invalidité pour la SEP ou s'il avait au moins un séjour hospitalier avec un diagnostic principal relié ou associé au code CIM-10 G35, c'est-à-dire SEP. Les résultats montrent que les sources d'identification des cas ne se chevauchent pas complètement, à l'instar de ce qui avait été montré dans une étude conduite

SCLÉROSE EN PLAQUES

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES 2010 DE SCLÉROSE EN PLAQUES

| Tableau clinique | Données supplémentaires nécessaires au diagnostic |
|--|--|
| ≥ 2 poussées ; preuve clinique objective de ≥ 2 lésions ou preuve clinique objective d'une lésion avec une histoire clinique raisonnablement évocatrice d'une poussée antérieure | Aucune Il est cependant souhaitable que tout diagnostic de SEP soit fait avec des données d'imagerie Si l'imagerie et les autres tests (LCR par exemple) sont négatifs, le diagnostic de SEP ne doit être retenu qu'avec une extrême précaution, et des diagnostics alternatifs doivent être envisagés |
| ≥ 2 poussées ; preuve clinique objective d'1 lésion | Dissémination dans l'espace ≥ 1 lésion(s) T2 dans des régions caractéristiques de la SEP (périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle ou moelle épinière) ou attendre une nouvelle poussée impliquant une localisation différente du système nerveux central |
| 1 poussée ; preuve clinique objective de ≥ 2 lésions | Dissémination dans le temps Présence simultanée de lésions asymptomatiques rehaussées par le gadolinium et de lésions non rehaussées, à n'importe quel moment ou une nouvelle lésion T2 et/ou rehaussée par le gadolinium sur une IRM de suivi, quel que soit son délai par rapport à une IRM de référence ou attendre une nouvelle poussée clinique |
| 1 poussée ; preuve clinique objective d'1 lésion | Dissémination dans l'espace ≥ 1 lésion(s) T2 dans des régions caractéristiques de la SEP (périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle ou moelle épinière) ou attendre une nouvelle poussée impliquant une localisation différente du système nerveux central ET dissémination dans le temps Présence simultanée de lésions asymptomatiques rehaussées par le gadolinium et de lésions non rehaussées, à n'importe quel moment ou une nouvelle lésion T2 et/ou rehaussée par le gadolinium sur une IRM de suivi, quel que soit son délai par rapport à une IRM de référence ou attendre une nouvelle poussée clinique |
| Aggravation neurologique insidieuse (progression) suggestive de SEP | 1 année de progression de la maladie Plus 2 des 3 critères suivants : 1. dissémination dans l'espace cérébral ≥ 1 lésion(s) T2 dans des régions caractéristiques de la SEP (périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle) 2. dissémination dans l'espace médullaire ≥ 2 lésions T2 dans la moelle épinière 3. LCR positif bandes oligoclonales et/ou augmentation de l'index d'IgG |

Tableau 1. IgG : immunoglobulines de type G ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; SEP : sclérose en plaques. Adapté d'après la réf. 13.

récemment en Lorraine avec une méthode de capture-recapture.³ Par ailleurs, un gradient croissant Sud-Ouest/Nord-Est de la prévalence a été observé dans cette étude, confirmant les résultats de deux études antérieures (fig. 1).^{4,5} La première étude⁴ portait seulement sur la MSA et avait estimé une prévalence globale de 65 pour 100 000 au 1^{er} janvier 2003. Dans la seconde étude,⁵ 49 417 cas de SEP avaient été recensés au 31 octobre 2004

à partir des données d'ALD du régime général (CNAM-TS), soit une prévalence brute de 94,7 pour 100 000. La comparaison des taux et des effectifs entre 2003, 2004 et 2012 montre une forte augmentation. On peut se demander si le différentiel est uniquement lié à la méthode (une source unique [ALD] *versus* de multiples sources [dont ALD]) ou s'il correspond également à une réelle augmentation de la fréquence de la maladie dans notre pays. >>>

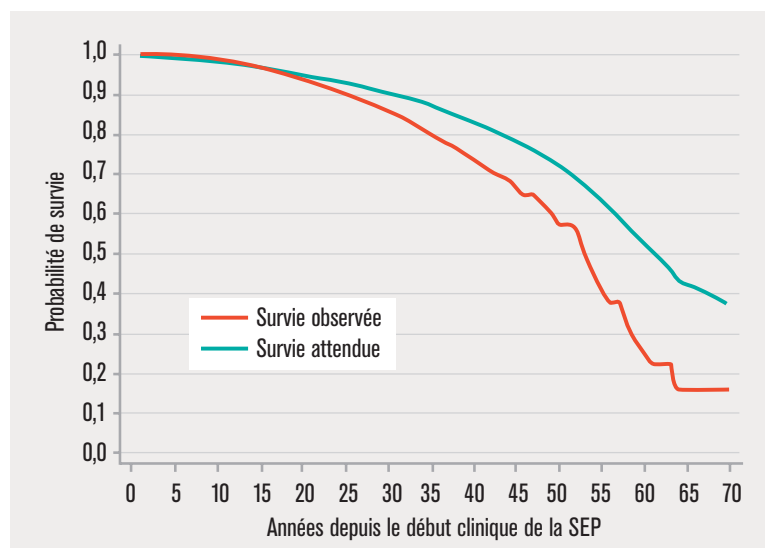


Figure 2. COMPARAISON DE LA SURVIE DES PATIENTS AYANT UNE SCLÉROSE EN PLAQUES À CELLE DE LA POPULATION GÉNÉRALE FRANÇAISE DE MÊME ÂGE ET DE MÊME SEXE (ÉTUDE SURVIMUS). D'après la réf. 10.

Une augmentation de la prévalence pourrait être liée à une augmentation de l'incidence (augmentation du nombre de nouveaux cas) et/ou à une augmentation de la durée de la maladie (baisse de la mortalité).

Une incidence qui semble augmentée

Plusieurs études d'incidence ont été menées en France au niveau régional. Les chiffres obtenus dans les études fondées sur les déclarations des neurologues, plus ou moins associées aux bases médico-administratives, varient de 4,4 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an en Bretagne⁶ à 5,5 en Lorraine.³ Les données de l'Assurance maladie ont également permis d'estimer l'incidence de la SEP au niveau national et par région, en ne considérant que les nouvelles admissions en ALD.⁷ Le taux d'incidence standardisé sur la population européenne était alors estimé à 6,8 nouveaux cas pour 100 000 habitants. À l'image de ce qui est observé pour la prévalence, il semble exister des variations géographiques de l'incidence de la SEP, cohérentes avec le gradient évoqué précédemment. La question d'une augmentation de l'incidence au cours du temps reste posée par manque d'études d'incidence répétées dans le temps. Néanmoins, il a été montré que le taux d'incidence de la SEP chez les femmes de la région Lorraine⁸ est passé de 4 à 9 environ entre 1990 et 2002, sans que les caractéristiques des cas ne changent, montrant ainsi qu'il ne s'agit pas seulement d'une meilleure détection des formes bénignes.

Une durée de vie peu diminuée

À notre connaissance, une quarantaine d'études ont été menées spécifiquement sur la mortalité des personnes atteintes de SEP dans le monde. Les résultats montrent

que 70 à 88 % des patients sont vivants 25 ans après le début clinique de la maladie et que le délai médian de survenue du décès après les premiers symptômes est de 24 à plus de 45 ans.⁹ La variété de ces résultats peut s'expliquer par le fait que ces études ont été conduites sur des périodes et des zones géographiques différentes mais aussi et surtout par des différences méthodologiques.

Un résultat communément admis est que la SEP est responsable d'une réduction de l'espérance de vie, dont l'ampleur varie entre 6 et 14 ans. Les dernières études récentes montrent plutôt 6-7 ans. C'est en particulier le cas d'une étude française récente portant sur 27 603 patients.¹⁰ Cette étude a montré que pendant les 20 premières années de la maladie, la survie des patients était tout à fait comparable avec celle de la population générale, et que l'excès de mortalité survenait ensuite, comme indiqué sur la **figure 2**, quand les deux courbes de survie se séparent.

Comment diagnostiquer une SEP en 2016 ?

Il n'existe toujours pas de test permettant de faire le diagnostic de SEP. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) seule n'est pas spécifique. Le diagnostic repose donc toujours sur des critères probabilistes, qui ont évolué avec les années, grâce aux progrès de l'imagerie et à une meilleure connaissance de la maladie. Il reste cependant fondé sur un faisceau d'arguments : dissémination des symptômes et/ou des lésions dans l'espace et dans le temps, inflammation du liquide céphalo-rachidien, absence d'atteinte générale et absence de meilleure explication. La démarche diagnostique implique donc une phase d'élimination de diagnostics différentiels.

Évolution des critères diagnostiques

Si la classification de McDonald et al. en 2001¹¹ a permis une amélioration de la sensibilité du diagnostic avec l'introduction d'arguments IRM, ses évolutions en 2005 mais surtout en 2010^{12,13} permettent une utilisation beaucoup plus pratique en routine (**tableau 1**).

Dissémination spatiale des lésions. Elle correspond à la démonstration de l'atteinte de plusieurs territoires du système nerveux central. Elle peut être mise en évidence par les données cliniques ou par les examens paracliniques, au premier plan desquels l'IRM, mais aussi les potentiels évoqués.

L'IRM, encéphalique et/ou médullaire, est l'examen de référence pour le diagnostic de SEP. Elle met en évidence des lésions en hypersignal de la substance blanche sur les séquences pondérées en T2 ou en FLAIR et en hyposignal (« trous noirs ») sur les séquences en T1. Les lésions sont ovoïdes, de plus de 5 mm habituellement, localisées majoritairement dans la substance blanche périventriculaire, avec un grand axe perpendiculaire à l'axe des ventricules. Elles peuvent également être juxtacorticales, sous-tentorielles (dans le cervelet ou le

SCLÉROSE EN PLAQUES

CLASSIFICATION ÉVOLUTIVE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

| | | | |
|-------------------|--|--|--|
| Phase de poussées | Syndrome cliniquement isolé (épisode isolé ne remplissant pas les critères de SEP) | Active / non active Activité clinique : poussées ; épisodes aigus ou subaigus de troubles neurologiques nouveaux ou s'aggravant, suivis d'une récupération complète ou partielle, en l'absence de fièvre ou d'infection | |
| | SEP rémittente-récurrente | | |
| Phase progressive | SEP secondairement progressive | Activité IRM : apparition de lésions rehaussées par le contraste en T1, nouvelles lésions T2 ou s'agrandissant | Avec progression/sans progression |
| | SEP progressive d'emblée (ou primaire progressive) | | Progression clinique : aggravation continue objectivement documentée des troubles neurologiques sans récupération (avec des fluctuations et des phases de stabilité) Progression IRM : pas de paramètre utilisable en routine |

Tableau 2. IRM : imagerie par résonance magnétique ; SEP : sclérose en plaques. Adaptée de la réf. 17.

E. Leray déclare avoir reçu des honoraires comme consultant ou pour des présentations et des frais de congrès de Novartis, Merck Serono et AstraZeneca. S. Vukusic déclare avoir reçu des honoraires comme consultant ou pour des présentations et des frais de déplacement en congrès de Bayer Schering, Biogen Idec, Genzyme, Novartis, Merck Serono, Sanofi Aventis et Teva Pharma ; un soutien à son activité de recherche de Bayer Schering, Biogen Idec, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Sanofi-Aventis et Teva Pharma.

trunc cérébral) ou médullaires. Les lésions récentes (moins de 1 mois) apparaissent rehaussées sur les séquences pondérées en T1 après injection de gadolinium.

Le critère de dissémination spatiale est rempli si l'on fait la démonstration de la présence de lésions asymptomatiques dans deux des quatre zones préférentielles dans la SEP : périventriculaire, sous-tentorielle, juxtacorticale ou médullaire.

Dissémination temporelle des lésions. Elle se définit comme la succession d'épisodes neurologiques dans le temps. Elle témoigne du caractère chronique de la pathologie et doit être recherchée systématiquement à l'interrogatoire. Elle peut être mise en évidence cliniquement mais aussi à l'IRM, soit par l'apparition de nouvelles lésions asymptomatiques sur des IRM successives, soit sur l'association de lésions prenant et ne prenant pas le contraste. Dans les formes progressives d'emblée, on considère par définition que le critère de dissémination dans le temps est rempli quand la maladie évolue depuis plus d'un an.

Analyse du liquide céphalo-rachidien. Elle permet de mettre en évidence l'inflammation du système nerveux central, en montrant des bandes oligoclonales en immunofixation ou mieux en iso-électrofocalisation (plus de 90 % des SEP) et/ou un taux d'immunoglobulines de type G (index d'IgG) augmenté (supérieur à 0,7) correspondant à une sécrétion intrathécale d'IgG. Le liquide céphalo-

rachidien peut aussi être normal chez 5 à 10 % des patients. La ponction lombaire n'est plus faite systématiquement si les autres critères diagnostiques sont remplis, mais il ne faut pas oublier qu'elle contribue aussi à éliminer des diagnostics différentiels.

Absence de meilleure explication. Elle sous-entend l'étape indispensable d'élimination de diagnostics différentiels, au premier rang desquels se trouvent les maladies inflammatoires systémiques comme la sarcoïdose, la maladie de Behçet, le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Gougerot-Sjögren mais aussi les artérites cérébrales, les infections à tropisme neurologique, les pathologies vasculaires. Dans les formes progressives, le diagnostic différentiel comprend aussi des maladies métaboliques et génétiques.


Un premier démembrement

La dernière décade a par ailleurs vu le démembrement de ce qui était auparavant considéré comme des formes cliniques de SEP. La découverte en 2005 d'un auto-anticorps dirigé contre un canal hydrique, l'aquaporine 4, a permis de distinguer la neuro-opticomyélite (NMO) de Devic de la SEP. Cette affection, cliniquement très proche de la SEP, a un tropisme très particulier pour les nerfs optiques et la moelle épinière, où elle donne lieu à des lésions étendues que l'on ne voit pas classiquement dans la SEP, avec un pronostic bien plus sévère et un >>>

traitement immuno-actif différent. La généralisation de la recherche des anticorps anti-aquaporine-4 (anti-AQP4) chez des patients ayant des tableaux cliniques ou IRM inhabituels pour une SEP a permis d'étendre le spectre clinique de la neuro-opticomyélite.¹⁴ Plus récemment, on a mis en évidence, surtout chez des enfants, chez des patients ayant des névrites optiques ou chez des patients ayant des neuro-opticomyélites sans anticorps anti-AQP4, un nouvel anticorps contre une protéine de surface de la myéline, la *myelin oligodendrocyte glycoprotein* (MOG).¹⁵ Peut-être est-on à l'aube de définir une nouvelle entité physiopathologique, comme cela a été le cas pour les AQP4 ?

De nouveaux critères évolutifs

En 2013 ont aussi vu le jour de nouveaux critères évolutifs de SEP, dépoussiérant l'ancienne classification de Lublin et Reingold datant de 1996.^{16, 17} Celle-ci devenait obsolète car elle ne reposait que sur des phénomènes

cliniques, poussées et progression du handicap, qui ne sont qu'un reflet imparfait de ce qui se passe sur le plan physiopathologique, inflammation et dégénérescence axonale. La description clinique est simplifiée, définissant cliniquement une phase à poussées et une phase progressive de la maladie. Chacune de ces formes cliniques peut ensuite être modulée par son caractère actif ou non (qui correspond à l'existence clinique ou IRM d'une activité inflammatoire). Outre l'intérêt sémiologique et scientifique, cette nouvelle classification ouvre des perspectives nouvelles dans les prises en charge thérapeutiques à l'avenir. Ainsi, un patient cliniquement stable pourrait bénéficier d'un changement de traitement si l'IRM montrait que sa maladie n'était pas contrôlée ; et un patient en phase progressive, pour lequel il n'existe aujourd'hui aucun traitement approuvé, pourrait bénéficier de thérapeutiques anti-inflammatoires en cas d'activité IRM (v. tableau 2). 

RÉSUMÉ ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES ET NOUVEAUX CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Ces dernières années ont vu des avancées dans le domaine de l'épidémiologie et du diagnostic de la sclérose en plaques. Les données de prévalence et d'incidence montrent que la maladie en France est plus fréquente qu'on le croyait, puisqu'elle touche environ 100 000 personnes, avec environ 5 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants ; l'espérance de vie est en revanche peu modifiée. Une meilleure caracté-

térisation de la maladie est par ailleurs permise par les nouveaux critères diagnostiques de Polman depuis 2010 mais aussi par une modernisation de la classification évolutive et des progrès majeurs dans la définition de formes frontières, comme la neuro-opticomyélite de Devic.

SUMMARY EPIDEMIOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS AND NEW DIAGNOSTIC CRITERIA

There have been many advances in epidemiology and dia-

gnosis of multiple sclerosis (MS) in the recent years. Prevalence and incidence data show that MS is more frequent than expected in France, with 100.000 people affected and 5 new cases each year per 100.000 inhabitants; survival is only slightly decreased. A better definition of MS has also been allowed by new diagnostic criteria in 2010, but also by a modernization of the clinical course classification and major improvements in the characterization of other disorders in the spectrum of MS, in particular neuromyelitis optica.

RÉFÉRENCES

- Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014;83:1022-4.
- Foulon S, Weill A, Maura G, Dalichampt M, Debouverie M, Moreau T. Prévalence de la sclérose en plaques en France en 2012 et mortalité associée en 2013 à partir des données du Sniiram-PMSI. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2015;63S:S14-S22.
- El Adssi H, Debouverie M, Guillemin F. Estimating the prevalence and incidence of multiple sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Mult Scler* 2012;18:1244-50.
- Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:707-9.
- Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain* 2010;133:1889-99.
- Yaouanq J, Tron I, Kerbrat A, et al. Register-based incidence of multiple sclerosis in Brittany (north-western France), 2000-2001. *Acta Neurol Scand* 2015;131:321-8.
- Fromont A, Binquet C, Sauleau E, et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001-2007). *Mult Scler* 2012;18:1108-15.
- Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler* 2007;13:962-7.
- Scaffari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2013;81:184-92.
- Leray E, Vukusic S, Debouverie M, et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PLoS One* 2015;10:e0132033.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-89.
- Waters P, Woodhall M, O'Connor KC, et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e89.
- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-11.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278-86.

Accompagnement du patient atteint de sclérose en plaques

Des 1^{ers} signes aux stades évolués, la prise en charge doit être multidisciplinaire

La sclérose en plaques (SEP), pathologie inflammatoire chronique du système nerveux central, est la deuxième cause de handicap acquis chez l'adulte jeune. Sa prise en charge doit être multidisciplinaire, avec une bonne coordination entre les différents intervenants. La loi place le médecin traitant au centre de la coordination des soins, en lui confiant la responsabilité d'« *orienter ses patients, selon leurs besoins* » et de « *s'assurer de la coordination des soins nécessaire à ses patients* » (article L.4130-1 du code de la santé publique). À ce titre, elle lui confère un rôle clé à chaque étape de la prise en charge des patients atteints de SEP.

Premières manifestations de la maladie

Les premières manifestations de la maladie ne sont pas toujours évidentes à reconnaître. La grande diversité des symptômes puis leur disparition spontanée en quelques jours rendent souvent difficile leur identification. Les premiers symptômes peuvent être très gênants ou, à l'inverse, discrets, n'incitant pas toujours à consulter un médecin. Il n'est pas rare non plus que ces manifestations soient interprétées à tort comme non neurologiques.

Ces premiers symptômes s'installent en quelques jours et peuvent disparaître spontanément ou après des perfusions de corticoïdes ; c'est le cas des formes évoluant par poussées. Dans les formes évoluant sur un mode progressif, les symptômes s'installent de façon plus insidieuse et s'aggravent lentement de façon irréversible.

Des symptômes variés, au hasard de l'inflammation

Les symptômes sont très variés chez un même individu et très variables d'un sujet à l'autre. Cette diversité s'explique par la dissémination des plaques de démyélinisation qui sont distribuées au hasard de l'inflammation. Les plaques peuvent ainsi être localisées au niveau du nerf optique, de l'encéphale, de la moelle épinière et du cervelet.

Une névrite optique se manifeste généralement par un flou visuel ou une tache opaque au centre du champ

de vision associé souvent à une douleur localisée autour de l'œil, et dont l'intensité augmente lors des mouvements de l'œil.

D'autres manifestations visuelles sont possibles, comme une diplopie en rapport avec une paralysie de la sixième paire crânienne.

La sensation de « fourmis » dans les jambes ou d'engourdissement des mains, une marche ralentie et limitée en distance, une jambe qui traîne ou un pied qui accroche durant quelques jours ou quelques semaines orientent vers l'atteinte des voies sensitivo-motrices dans leur trajet médullaire ou vers une atteinte cérébrale. Le signe de Lhermitte qui correspond à une sensation de décharge électrique dans les membres à la flexion du cou est le plus souvent le signe d'une myélite cervicale.

Une marche instable avec des embardées, jambes écartées, des gestes maladroits imprécis, une écriture brouillonne sont les témoins d'une plaque sur les voies cérébelleuses.

Le besoin impérieux d'uriner peut s'associer à des envies d'uriner répétées suivies d'émissions de petites quantités d'urine. À l'inverse, une dysurie peut être observée, nécessitant une pression pelvienne manuelle pour chaque miction. Ces symptômes très fréquents sont le signe d'une dyssynergie vésico-sphinctérienne secondaire à une plaque médullaire.

Dans les formes évoluant par poussées, ces symptômes s'installent généralement en quelques jours pour être maximaux en 2 à 3 semaines, puis s'atténuent en 4 à 6 semaines. Dans 40 % des cas, des séquelles plus ou moins invalidantes persistent. La réalisation de perfusions intraveineuses de méthylprednisolone au rythme d'une perfusion de 1 g, 3 à 5 jours de suite, accélère le délai de récupération sans pour autant modifier le pronostic à moyen terme.

Des examens pour permettre un diagnostic plus précis

Si l'identification de l'origine neurologique de ces symptômes constitue une première étape indispensable pour établir le diagnostic, la réalisation d'examen

**ÉLISABETH MAILLART,
CAROLINE PAPEIX**

Département
des maladies
du système nerveux,
groupe hospitalier
La Pitié-Salpêtrière,
Paris, France
[caroline.papeix
@aphp.fr](mailto:caroline.papeix@aphp.fr)

É. Maillart déclare des interventions ponctuelles pour Roche, Biogen Idec, Novartis, Genzyme, Teva et Merck Serono ; et avoir été prise en charge à l'occasion de congrès par Biogen Idec, Novartis et Teva). C. Papeix déclare des interventions ponctuelles et des prises en charge lors de congrès avec Biogen Idec, Roche, Teva, Genzyme et Novartis.

SCLÉROSE EN PLAQUES

d'imagerie et biologiques est une deuxième étape nécessaire pour avancer vers un diagnostic plus précis.

L'imagerie par résonance magnétique. L'IRM permet de localiser les lésions responsables des symptômes. Leur taille, leur localisation, l'intensité de leur signal renseignent sur la nature de ces lésions. Dans la sclérose en plaques, l'IRM révèle sur les séquences pondérées en T2 des hypersignaux de forme ovoïde, de taille supérieure à 3 mm, disséminées dans la substance blanche. Au niveau encéphalique, leur disposition est le plus souvent perpendiculaire à l'axe des ventricules. Au niveau médullaire, les hypersignaux sont surtout observés à l'étage cervico-dorsal et le plus souvent de localisation postérieure. Sur les séquences pondérées en T1, les plaques les plus anciennes apparaissent en hyposignal. L'injection de produit de contraste permet quant à elle d'identifier les plaques les plus récentes.

Ainsi, l'IRM encéphalique renseigne sur le siège, le nombre et l'âge des plaques. Dans certaines situations, les informations apportées par l'IRM manquent de spécificité, et d'autres examens sont nécessaires pour préciser la nature des lésions.

La ponction lombaire. Elle apporte des informations sur la composition du liquide céphalo-rachidien (cellularité, biochimie). La recherche de protéines spécifiques de l'inflammation dans le liquide céphalo-rachidien renseigne sur l'état inflammatoire du cerveau, des nerfs optiques et de la moelle épinière. Si le taux de certaines protéines comme les immunoglobulines est augmenté dans le liquide céphalo-rachidien, alors qu'il est normal dans le sang, c'est le signe qu'il existe une inflammation au sein du système nerveux central. On parle alors de synthèse intrathécale d'immunoglobulines.

L'enregistrement des potentiels évoqués. C'est un examen électrophysiologique qui renseigne sur le fonctionnement des nerfs et en particulier sur la vitesse de conduction de l'influx électrique, des voies motrices, sensibles ou visuelles.

Les prélèvements sanguins. Ils sont surtout utiles pour éliminer des diagnostics de maladies qui miment la sclérose en plaques, notamment des maladies inflammatoires générales qui affectent le système nerveux central mais aussi d'autres organes telles que la sarcoïdose, la maladie de Behçet, le lupus systémique ou le syndrome de Goujerot-Sjögren. Certaines maladies infectieuses sont également recherchées, telles que la maladie de Lyme.

Mais un diagnostic qui repose sur un faisceau d'arguments

Aucun test clinique, radiologique ou biologique ne permet à lui seul d'établir le diagnostic de sclérose en plaques. Le diagnostic repose donc sur un faisceau

d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. Des critères tenant compte de tous ces éléments permettent, s'ils sont remplis, de porter le diagnostic. Ainsi, différents critères ont été proposés, ils ont tous pour objectif de faire la preuve que la maladie est une affection chronique, démyélinisante et inflammatoire du système nerveux central. Longtemps, les critères de C. M. Poser *et al.* ont prévalu. Ils ont ensuite été supplantés par les critères de W. I. McDonald *et al.* qui donnent une place plus importante à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et permettent un diagnostic précoce de la maladie (v. page 32).¹

L'annonce, un moment qui ne s'improvise pas

Pendant longtemps, le diagnostic de sclérose en plaques n'était annoncé que plusieurs années après les premiers symptômes, une fois les premières séquelles installées. Cette réticence des équipes soignantes s'explique principalement de deux façons : d'une part, par l'absence jusqu'à il y a peu de possibilités thérapeutiques dans cette maladie, et d'autre part, par l'absence d'outils diagnostiques performants comme l'IRM qui permettent désormais un diagnostic précoce. Depuis la découverte, dans les années 1990, de traitements modifiant l'évolution de la maladie, et l'utilisation en routine de l'IRM, les mentalités ont fondamentalement changé. La sclérose en plaques est devenue une maladie neurologique qui peut être soignée, et son diagnostic peut être porté avec certitude dès que la preuve de la chronicité de la maladie est montrée sur l'IRM, soit bien souvent avant l'apparition d'une nouvelle manifestation physique de la maladie. Ces avancées médicales permettent aujourd'hui au neurologue d'annoncer un diagnostic de certitude en moyenne dans les 2 ans qui suivent les premiers symptômes.

Quoi qu'il en soit, apprendre que l'on souffre d'une maladie chronique potentiellement handicapante est toujours très douloureux et angoissant. L'équipe soignante doit donc s'assurer, avant l'annonce du diagnostic, qu'un certain nombre de conditions sont remplies. Le diagnostic doit être certain, il doit s'effectuer au calme en consultation par un neurologue et si possible en présence d'un proche. La présence d'un proche est particulièrement recommandable car la perplexité anxieuse qui suit l'annonce diagnostique empêche le plus souvent d'entendre les explications médicales, les paroles rassurantes et les perspectives thérapeutiques qui sont proposées. Ainsi, en plus de son soutien affectif, le proche apporte par son écoute attentive la possibilité un peu à distance de rediscuter et de reprendre les informations données pendant la consultation.

Au cours de cette consultation d'annonce, l'information se doit d'être la plus complète et la plus claire possible, et adaptée à chaque patient. Un large temps doit être consacré aux questions concernant l'histoire naturelle de la maladie et les traitements préventifs

SCLÉROSE EN PLAQUES

disponibles. Pour gérer au mieux l'anxiété suscitée par l'incertitude évolutive, il est capital de garantir au patient disponibilité et attention. Cette consultation est parfois insuffisante pour répondre à l'ensemble des interrogations que soulève ce diagnostic. Des consultations rapprochées sont alors nécessaires. Elles permettent également de s'assurer que les informations délivrées ou qui ont été retrouvées par d'autres moyens d'information (Internet, associations de malades, lectures) sont pertinentes et n'ont pas été mal interprétées. En effet, après une annonce diagnostique de sclérose en plaques, il est légitime que le patient cherche des informations sur Internet, mais il faut le mettre en garde sur le fait que les explications trouvées sur la Toile sont pour certaines pertinentes mais pour d'autres parfaitement inexactes. Sur certains sites, une image exagérément dramatique de la maladie est véhiculée ; à l'inverse, d'autres laissent de faux espoirs sur des traitements ou des régimes non validés. Il est donc important de conseiller aux patients de naviguer sur des sites dont les informations délivrées sont validées par des professionnels de santé. Au-delà de l'annonce diagnostique, la proposition de traitement modifiant l'évolution de la maladie suscite aussi de nombreuses interrogations, et le patient peut être orienté vers des séminaires d'information et d'éducation thérapeutiques qui sont déjà en place dans certains services de neurologie, au sein des réseaux régionaux de soin ou proposés par des associations réunissant patients et médecins.

Apport de l'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est définie comme un processus qui permet d'« *aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique* [...] »*. L'ETP est un élément indispensable de la prise en charge des malades atteints d'une maladie chronique et fait, à ce titre, l'objet de recommandations. Les symptômes et l'évolution de la SEP sont très variables d'une personne à l'autre, et les traitements disponibles qui sont proposés pour modifier l'évolution de la maladie sont, pour certains, de maniement complexe. Les programmes d'éducation thérapeutique individuels ou en groupe permettent aux patients et à leur entourage d'acquérir des connaissances sur la maladie, d'apprendre des gestes techniques, de s'informer sur les ressources disponibles (sociales, paramédicales...) et d'acquérir des connaissances pour un maintien de leur qualité de vie.

Consultations de neurologie et consultations multidisciplinaires

La sclérose en plaques est une maladie chronique invalidante qui justifie un suivi semestriel en consultation de neurologie. Ces consultations ont pour principal objectif d'évaluer l'évolution du handicap neurologique,

de proposer des traitements de fond, des traitements symptomatiques, et d'orienter si besoin le patient vers des correspondants d'autres spécialités médicales ou paramédicales.

Le patient peut ainsi, en fonction du stade évolutif de la maladie et de ses symptômes, être orienté vers un médecin rééducateur, uro-dynamicien, psychiatre, ophtalmologiste, ou vers un kinésithérapeute, ergothérapeute, infirmier, psychologue, neuropsychologue, partenaire social. Ces consultations spécialisées, coordonnées par le neurologue, s'ajoutent au suivi semestriel en neurologie.

Des consultations multidisciplinaires se développent dans différents centres experts proposant aux patients atteints de sclérose en plaques de rencontrer l'ensemble des intervenants médicaux et paramédicaux impliqués dans leur prise en charge au cours d'une même consultation. Ces consultations dites multidisciplinaires impliquent des médecins (neurologue, rééducateur, uro-dynamicien, psychiatre, ophtalmologiste...), des professionnels de santé (infirmiers, orthophonistes, ergothérapeutes, psychologues, neuropsychologues) et des partenaires sociaux spécialisés dans la prise en charge de cette affection. Les différents intervenants ont tous un rôle spécifique et complémentaire. Leur action comprend systématiquement un temps d'évaluation et un temps de propositions de soins. Ainsi, le handicap neurologique et son retentissement fonctionnel et psychosocial sont évalués puis, après discussion collégiale, l'équipe pluridisciplinaire propose au patient et à son entourage une stratégie thérapeutique, un programme de rééducation, des aides sociales, des conseils dans le choix de matériel domotique ou d'aides techniques adaptées à son handicap. L'orientation vers une consultation multidisciplinaire est généralement proposée si les soins nécessitent l'intervention d'au moins trois soignants de disciplines médicales ou paramédicales différentes.

Rôle du médecin traitant

Comme nous l'avons souligné en introduction, le rôle du médecin traitant est primordial, et ce tout au long des différentes étapes de l'évolution de la maladie.

C'est le plus souvent vers lui que se dirige le patient à l'apparition des premiers symptômes : il oriente alors le patient, au vu de l'examen clinique et des imageries, vers le neurologue. Après le diagnostic, il a un rôle de soutien psychologique, d'écoute. Sur le plan administratif, il remplit la déclaration d'affection longue durée (au titre de l'ALD25) pour une prise en charge à 100 %.

Le médecin traitant participe à l'élaboration du plan personnalisé de santé (PPS) en partenariat avec le neurologue. Ce plan, inscrit depuis 2009 dans les missions des réseaux de santé, est défini comme un « *document écrit et révisé périodiquement traduisant les besoins notamment en soins du patient, et établissant le programme des interventions des professionnels de* >>>


* Conformément à la définition de l'Organisation mondiale de la santé aux travaux de la Haute Autorité de santé et de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé.

SCLÉROSE EN PLAQUES

santé, personnels médico-sociaux et sociaux nécessaires. Le PPS comprend le plan de soins et le plan d'aide. Le cas échéant, il peut inclure un plan d'éducation thérapeutique. [...]. Le médecin traitant doit participer à l'élaboration ou à la validation du PPS ».

De concert avec le neurologue, le médecin traitant assure un suivi conjoint avec les soins de premier recours : poussées, dépistage des effets indésirables (par exemple, cytolyse ou lymphopénie sous traitements immunomodulateurs). Il intervient aussi pour la prescription des traitements à visée symptomatique. Il assure une mission d'accompagnement du patient tout au long de la pathologie, avec différentes questions : insertion professionnelle, grossesse, vie de famille... Enfin, en collaboration avec les différents acteurs de santé, il participe à la prise en charge multidisciplinaire du patient handicapé.

L'INDISPENSABLE COLLABORATION

La sclérose en plaques est une maladie neurologique chronique invalidante dont les manifestations cliniques sont polymorphes. Des premiers signes jusqu'aux stades plus évolués de la pathologie, en passant par l'annonce diagnostique, une collaboration étroite est indispensable entre les différents acteurs de soins, spécialement le médecin traitant et le neurologue. 

RÉSUMÉ ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT ATTEINT DE SCLÉROSE EN PLAQUES

La sclérose en plaques est une pathologie inflammatoire chronique du système nerveux central, seconde cause de handicap acquis chez l'adulte jeune. Cette maladie nécessite une prise en charge multidisciplinaire bien coordonnée entre les différents intervenants. Une collaboration étroite est indispensable entre les différents acteurs de soins, en particulier entre le neurologue et le médecin traitant. Ce dernier joue en effet un rôle clé dans la prise en charge de ces patients à chaque étape du parcours de soins : des premiers signes jusqu'aux stades plus évolués de la pathologie, en passant par l'annonce diagnostique.

SUMMARY MULTIPLE SCLEROSIS PATIENT'S SUPPORT

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory chronic pathology of the central nervous system, and the second cause of acquired disability for young adults. It requires a multidisciplinary care coordinated between specialists and allied health professionals. A close collaboration is needed between the various practitioners, especially between the neurologist and the general practitioner. The general practitioner plays a key role in the management of MS patients during the various stages: first signs to evaluated steps, including announcement diagnosis.

RÉFÉRENCES

1. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.

FOCUS

Quels critères pronostiques dans la sclérose en plaques ?

AYMAN TOURBAH

Service de neurologie, CHU de Reims, université de Reims Champagne-Ardenne, Reims, France
atourbah@chu-reims.fr

A. Tourbah déclare avoir reçu des aides à la recherche et des invitations lors de congrès réunions et symposium de la part de Medday, Biogen Idec, Sanofi-Genzyme, Novartis, Merck Serono, Teva Pharma, et Roche.

Après une période d'activité infraclinique de la maladie, un événement radiologique de nature inflammatoire peut être découvert de manière fortuite (syndrome radiologique isolé). Le plus souvent le début de la sclérose en plaques (SEP) est un événement clinique suggestif d'inflammation (syndrome clinique isolé). À ce stade, il n'est pas possible de dater le début réel de la maladie si la première imagerie par résonance magnétique (IRM) montre des anomalies de signal asymptomatiques mais suggestives de la maladie. Dès lors, l'évolution se fait le plus souvent sur le mode rémittent, suivie, après une période plus ou moins longue, d'une entrée en mode progressif. Une fois entrée dans le mode progressif, la maladie suit la même cinétique d'évolution chez le même individu.

Il n'y a pas, à ce jour, de critères absolus permettant de prédire l'évolution de la SEP à l'échelle individuelle. Différents facteurs cliniques, radiologiques et biologiques ont été étudiés. Leur capacité prédictive respective à l'échelle statistique est variable, et dépend de l'objectif principal, et des méthodes statistiques utilisées. Le pronostic de la SEP s'inscrit dans le temps et dans la forme de la maladie. Il s'agit donc d'étudier le risque d'activité présumée inflammatoire de la maladie, ou le risque de l'installation du handicap et celui de sa progression.

Après un 1^{er} épisode, quel risque d'évoluer vers une SEP ?

À partir du syndrome radiologique isolé, trois paramètres augmentent le risque cumulé de survenue d'un événement

clinique (34 % en 5 ans) : le sexe masculin* ($p = 0,015$), l'âge inférieur ou égal à 37 ans ($p = 0,008$) et l'existence d'une lésion de la moelle cervicale ($p < 0,001$). Si les trois facteurs sont associés le risque cumulé est de 50 % en 2 ans.¹ Un syndrome radiologique isolé évolue vers une SEP progressive dans 9 % des cas ; le plus souvent il s'agit d'un patient de sexe masculin, avec un âge moyen au syndrome radiologique isolé de 43,8 ans et un âge médian de passage à la progression de 51,1 ans. L'analyse du liquide céphalo-rachidien montre des bandes oligoclonales dans 83 % des cas.

Lésions IRM et risque de poussées ultérieures

Après un syndrome clinique isolé, la charge lésionnelle initiale prédit l'activité lésionnelle en IRM. Les facteurs

SCLÉROSE EN PLAQUES

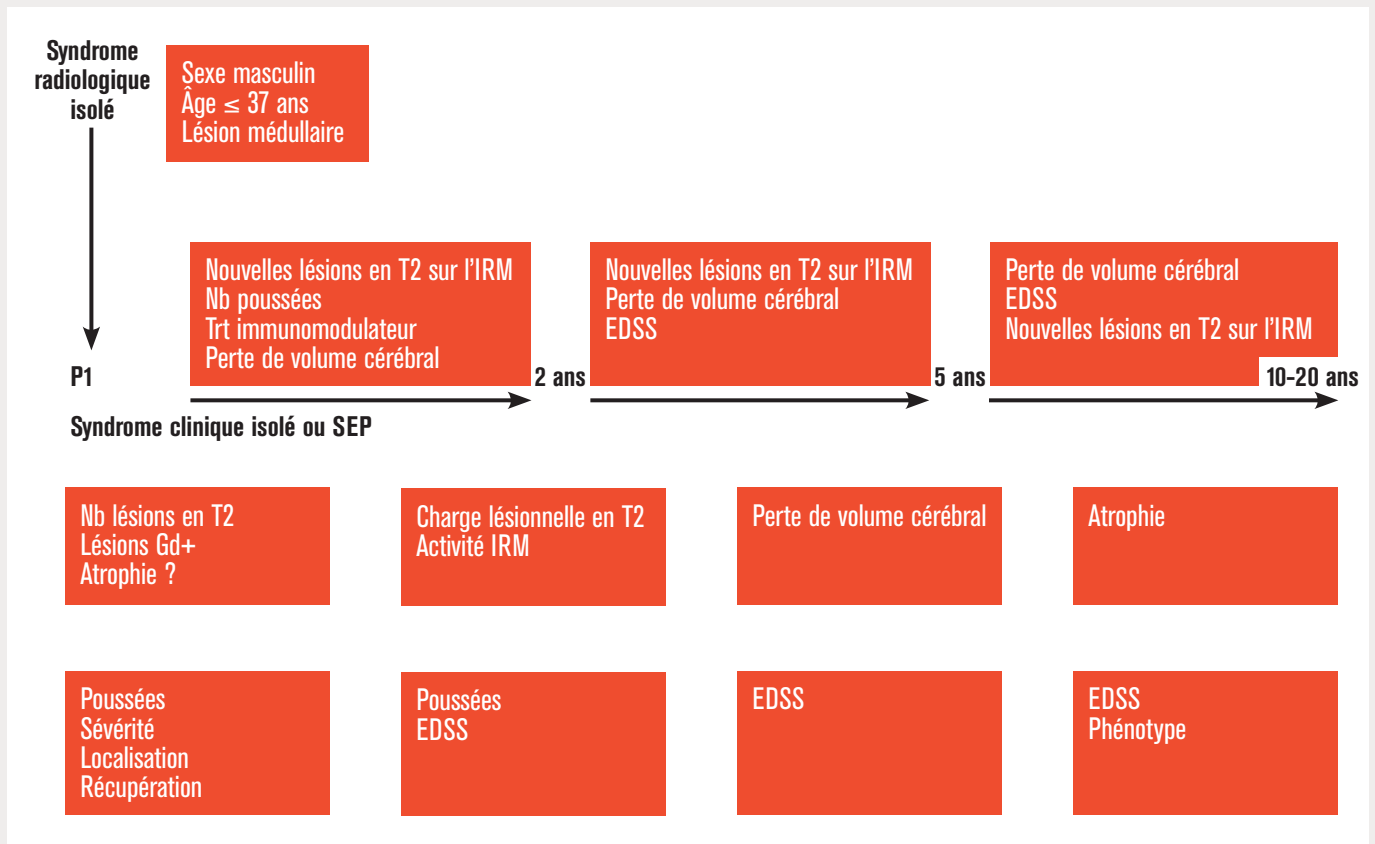


Figure. DONNÉES ACTUELLES CONCERNANT LES FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES. Les paramètres initiaux les plus prédictifs de l'activité de la maladie sont issus de l'IRM cérébrale. Une activité initiale importante en IRM est prédictive de l'activité clinique, qui prédit le niveau du handicap et de son évolution les deux premières années. La perte rapide du volume cérébral et le niveau du handicap initial sont deux autres paramètres déterminants.

EDSS : *expanded disease status scale* ; Lésions Gd+ : lésions dont le signal est rehaussé sur les séquences T1 après injection de gadolinium en IRM ; Nb : nombre ; P1 : première poussée ; SEP : sclérose en plaques ; Trt : traitement.

indépendants prédictifs de la survenue de poussées ultérieures sont :

- le nombre de lésions sur la première IRM ;
- les nouvelles lésions constatées sur les IRM réalisées dans l'année qui suit ;
- un traitement immunomodulateur débuté avant la deuxième poussée.²

La topographie lésionnelle initiale jouerait aussi un rôle (corps calleux et corne temporale). Les nouvelles lésions en T2, les rémissions incomplètes et la présence de bandes oligoclonales dans le liquide céphalo-rachidien seraient des prédicteurs indépendants de l'accumulation du handicap.² Après un premier événement, un tiers des patients ayant un syndrome clinique isolé

remplissant les critères diagnostiques n'ont pas de nouvel épisode clinique après 6 ans d'évolution. Ces patients sont plutôt de sexe masculin, n'ont pas de lésions actives sur la première IRM, et ont une faible activité radiologique.

Quels facteurs associés à la sévérité de la poussée ?

Les facteurs associés à la sévérité de la poussée seraient : une moins bonne amélioration après 3 mois, une consultation tardive, et une localisation (amélioration pour les localisations liées aux petites lésions). Les poussées sévères et aiguës semblent mieux s'améliorer. Il en est de même pour les épisodes sensitifs et des nerfs optiques. La récu-

pération serait moins bonne pour les atteintes vésico-sphinctériennes, médullaires et multifocales (controversé).

Globalement, l'impact des poussées sur le risque de progression confirmé (niveau 6 sur l'échelle d'incapacité physique « *expanded disability status scale* » [EDSS 6]) semble peu significatif. Toutefois, leur nombre durant les deux premières années de la phase rémittente prédit de manière indépendante le début de la phase progressive.^{3,4} Le délai court entre la première et la deuxième poussée pourrait aussi jouer un rôle. Les autres facteurs indépendants prédictifs d'une progression du handicap clinique sont : un âge de début précoce, >>>


* Le sexe féminin apparaît comme à faible risque de progression vers le score EDSS 3 en analyse univariée.² Le sexe masculin est caractérisé par une phase rémittente plus courte et un âge plus jeune pour atteindre le score EDSS 3 quel que soit le phénotype de la maladie.³

un déficit résiduel après la première poussée (ou un niveau du handicap initial élevé). La durée d'évolution de la maladie augmente aussi le risque d'atteindre un niveau de handicap ultérieur élevé.

Un autre paramètre issu de l'IRM mais difficile à quantifier en routine clinique est l'atrophie cérébrale.⁵ L'activité et la sévérité initiales de la SEP sont prédictives de la stabilité du volume

cérébral après 2 ans d'évolution. La perte de volume cérébral après 2 ans prédit un temps plus court de progression pour atteindre un score de l'échelle EDSS supérieur ou égal à 4 ou 6. De nouveaux travaux montrent aussi la capacité prédictive des localisations et de l'atrophie médullaires. Comme dans le cerveau, l'atrophie de la substance grise médullaire serait particuliè-

rement à haut risque de handicap futur et de son évolution.

La **figure p. 41** représente les données actuelles concernant les facteurs pronostiques de la SEP. À l'avenir, la place de l'IRM à très haut champ et d'autres modalités de l'imagerie, des marqueurs biologiques, et l'utilisation en routine du paramètre « atrophie » seront mieux précisées. 

RÉFÉRENCES

1. Okuda DT, Kantarci O, Inglese M, et al. ; Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC); Club francophone de la sclérose en plaques (CFSEP). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an

initial clinical event. PLoS ONE 2014;9:e90509.

2. Tintore L, Rovira A, Río J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. Brain 2015;138:1863-74.

3. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain 2010;133:1900-13.

4. Scafari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based

study 10: relapses and long-term disability. Brain 2010;133:1914-29.

5. Filippi M, Preziosa P, Rocca MA. Magnetic resonance outcome measures in multiple sclerosis trials: time to rethink? Curr Opin Neurol 2014;27:290-9.

FOCUS

Troubles cognitifs dans la sclérose en plaques : fréquents et précoces

JEAN PELLETIER

Pôle de neurosciences cliniques, service de neurologie, hôpital de La Timone, AP-HM, Marseille, France
jean.pelletier@ap-hm.fr

J. Pelletier déclare des interventions ponctuelles et des prises en charge lors de congrès par Biogen Idec, Novartis, Genzyme et Teva.

Quelle fréquence ?

Le recours à des épreuves psychométriques standardisées montre une atteinte des fonctions cognitives chez 40 à 60 % des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) par rapport aux témoins appariés.¹ Les troubles cognitifs sont donc très fréquents et, surtout, s'installent précocement, dès le début de la maladie puisque des perturbations cognitives sont identifiées chez plus de 50 % des patients atteints d'une SEP évoluant depuis moins de 5 ans et chez plus de 30 % des patients ayant eu une première poussée de la maladie.² Ils peuvent d'ailleurs être révélateurs de la maladie.

Quels troubles ?

Certaines études ont montré que 20 % des patients ont une détérioration cognitive attestée par le *mini-mental state*, et jusqu'à 60 % lorsque des tests plus spécifiques sont utilisés. Les perturbations cognitives relèvent principalement d'une atteinte sous-corticale. Toutefois

30-50 % des patients n'ont pas d'altération du fonctionnement cognitif. Un dysfonctionnement isolé (troubles de la mémoire, de la résolution de problèmes, de l'attention) est rencontré dans un pourcentage variable de cas et seuls 10 % remplissent les critères de démence sous-corticale.³

Les principales perturbations cognitives identifiées chez les patients atteints de SEP concernent l'attention, la mémoire de travail et la vitesse de traitement de l'information, les fonctions exécutives et la mémoire verbale et visuo-spatiale.³ L'efficacité intellectuelle globale et le langage sont habituellement préservés. En revanche, les capacités de perception visuo-spatiale ne sont que faiblement perturbées lorsque l'évaluation tient compte des atteintes visuelles et attentionnelles fréquemment rencontrées dans cette pathologie. Enfin, les troubles praxiques et phasiques sont exceptionnels. Au stade précoce de la maladie, les épreuves visant à évaluer la vitesse

de traitement de l'information et la mémoire de travail sont les plus fréquemment perturbées. Ces troubles centrés sur la mémoire de travail ont été retrouvés à tous les stades évolutifs de la maladie. Au stade le plus précoce de la maladie (patients évalués dans les suites d'un premier événement démyélinisant inaugural), les perturbations cognitives sont principalement caractérisées par une atteinte du traitement rapide de l'information, de la mémoire de travail et des fonctions attentionnelles.³ Au stade plus évolué de la maladie, les perturbations deviennent plus globales et homogènes, responsables d'un impact parfois majeur en termes de handicap.

Quels facteurs confondants ?

La fatigue, la dépression et l'anxiété sont des symptômes fréquemment rencontrés chez les patients atteints de SEP. Il n'existe pas de lien significatif entre la présence et l'importance des troubles cognitifs, le degré de fatigue,¹

mais la fatigue peut modifier les performances des patients à de nombreux tests neuropsychologiques. La dépression est le trouble psychiatrique le plus fréquent chez les patients atteints de SEP (30-60 %). Les troubles dépressifs ne semblent pas non plus corrélés à l'importance du dysfonctionnement cognitif mais la dépression, lorsqu'elle est sévère, influence négativement les performances en mémoire de travail et lors de tâches mettant en jeu la vitesse de traitement de l'information.¹

Quels outils d'évaluation ?

Du fait de leur hétérogénéité, le recours à des tests psychométriques standardisés, reproductibles et permettant d'obtenir des indicateurs sensibles à l'existence et à l'évolutivité de perturbations cognitives est indispensable. Malheureusement, les différents tests étudiés apparaissent peu spécifiques et particulièrement sensibles à l'apprentissage ou à l'effet test retest, rendant difficile leur utilisation dans la pratique courante et dans le cadre de suivis longitudinaux. Ces limitations rendent nécessaire l'élaboration de nouveaux outils d'évaluation capables de mieux caractériser le type et l'évolution de la détérioration cognitive dans cette affection. Certains d'entre eux sont en cours d'élaboration, centrés sur des tests informatisés, de durée suffisamment courte pour pouvoir être utilisés comme test de dépistage.^{4,5} Des batteries courtes, sensibles et reproductibles, et permettant d'évaluer les principaux domaines cognitifs fréquemment touchés, nécessiteront le recours à un(e) psychologue, de même que les batteries extensives.⁶ Ces dernières seront indispensables pour quantifier l'importance des troubles et leur retentissement, notamment sur l'activité professionnelle.

Quels liens avec l'évolution de la maladie ?

Les rapports entre l'aggravation des troubles cognitifs et l'invalidité ou la durée d'évolution de la maladie restent discutés.^{1,14,15} L'atteinte cognitive est toutefois plus fréquente et plus marquée dans la forme progressive que dans la forme rémittente.¹⁶ Les perturbations cognitives qui surviennent à

un stade précoce de la maladie s'aggravent fréquemment au cours de l'évolution mais le fonctionnement cognitif peut rester normal malgré l'accroissement du handicap fonctionnel.¹⁷

Quels supports morphologiques ?


L'importance et la localisation des lésions identifiées à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne rendent pas ou peu compte de l'état cognitif des patients.⁸ Il apparaît probable que la charge lésionnelle ne soit qu'un des éléments qui puisse expliquer la présence et l'aggravation des perturbations cognitives. En particulier, et de façon prévalente par rapport aux lésions et à leur localisation, l'atteinte diffuse et précoce de la substance blanche pourrait avoir un impact fonctionnel majeur sur la réalisation de tâches cognitives complexes sollicitant les grandes voies d'association intra- et interhémisphériques.⁸ L'atteinte de la substance grise pourrait par ailleurs être un élément déterminant dans l'apparition et l'évolution des troubles cognitifs.⁸ L'IRM ne semble donc pas pertinente pour orienter l'évaluation neuropsychologique afin de confirmer la présence de troubles cognitifs.

Quelle prise en charge ?

Actuellement, aucune thérapeutique médicamenteuse n'a montré une efficacité pour limiter l'apparition ou l'aggravation des perturbations cognitives dans cette affection. Toutefois, les traitements de fond utilisés dans la prise

en charge de la maladie (traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs de première ligne, traitements immunosuppresseurs de deuxième ligne) ont montré un impact pour ralentir l'aggravation des troubles cognitifs, au même titre que le handicap global lié à la maladie. Des procédures de « rééducation cognitive ou remédiation cognitive » centrées sur des stratégies d'entraînement (répétition de tâches) des fonctions cognitives altérées (attention, vitesse de traitement) ou d'exercices (mémoire) ont récemment montré un réel intérêt.⁹

À PRENDRE EN COMPTE DANS L'ÉVALUATION DU HANDICAP

Les troubles cognitifs sont fréquents et précoces chez les patients atteints de sclérose en plaques mais leur approche, tant concernant leur évaluation que leur prise en charge, est difficile. Toutefois, du fait d'un retentissement potentiellement majeur sur les conditions de vie du patient, en particulier socio-professionnelles chez un sujet jeune, ils doivent être évalués dès la phase précoce de la maladie et être pris en compte dans l'évaluation du handicap ainsi que dans la prise en charge de la maladie. Le recours à des tests validés et reproductibles utilisables dans la pratique quotidienne reste toutefois actuellement difficile mais une évaluation neuropsychologique orientée peut permettre d'identifier les troubles et de mettre en place une prise en charge spécifique. 

RÉFÉRENCES

- Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:1139-51.
- Feuillet L, Reuter F, Audoin B et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:124-7.
- Brochet B. Fréquence des troubles cognitifs, évaluation et formes de la maladie. In Defer G, Brochet B, Pelletier J (éditeurs). *Neuropsychologie de la sclérose en plaques*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010:59-70.
- Ruet A, Deloire MS, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. A new computerised cognitive test for the detection of information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:1665-72.
- Benedict RH, Amato MP, Boringa J, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol* 2012;12:55.
- Dujardin K, Sockeel P, Cabaret M, De Seze J, Vermersch P, La BCogSEP : une batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinées aux patients souffrant de sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160:51-62.
- Defer G, Camus M. Évolution des capacités cognitives : les études longitudinales. In Defer G, Brochet B, Pelletier J (éditeurs). *Neuropsychologie de la sclérose en plaques*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010:71-80.
- Brochet B, Pelletier J. Cognition et imagerie. *Neuropsychologie de la sclérose en plaques*. In Defer G, Brochet B, Pelletier J (éditeurs). Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010:145-71.
- Mitolo M, Venneri A, Wilkinson ID, Sharrack B. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol Sci* 2015;15:354:1-9.

Nouveaux médicaments, incidence sur la stratégie de prise en charge de la sclérose en plaques

Un gain d'efficacité mais des effets indésirables parfois graves

ANTOINE GUÉGUEN,
OLIVIER GOUT

Service de neurologie,
Fondation
ophtalmologique
Adolphe-de-Rothschild,
Paris, France
ogout@fo-rothschild.fr

A. Gueguen déclare avoir des liens durables ou permanents avec Novartis et Genzyme Sanofi, avoir fait des interventions ponctuelles pour Biogen et Roche, et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès, par Genzyme Sanofi, Biogen, Novartis, Teva et Merk Serono. O. Gout déclare avoir des liens d'intérêts (interventions ponctuelles et prises en charge à l'occasion de congrès) avec Biogen, Genzyme, Novartis, Teva et Merck Serono.

Dix médicaments ont une indication dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP) évoluant par poussées. Depuis 2007, quatre nouveaux traitements de fond ont été mis sur le marché et plusieurs nouvelles molécules devraient prochainement être commercialisées. Les immunomodulateurs classiques par voie injectable évoluent et proposent de nouvelles galéniques : interféron bêta-1a pégylé, acétate de glatiramère par injection tous les 2 jours. Les données à long terme des premiers médicaments (interféron et acétate de glatiramère) ont montré qu'ils modifiaient l'évolution naturelle de la SEP : ils retardent l'apparition de la phase secondairement progressive et allongent le délai jusqu'au handicap irréversible confirmant ainsi l'hypothèse qu'une action sur la phase d'inflammation focale est bénéfique sur le long terme.

Parmi les nouveaux traitements, trois sont des formes orales dont deux ont une indication en première ligne au même titre que les immunomodulateurs injectables. Ces nouvelles molécules comprennent aussi deux traitements dont l'efficacité est supérieure aux interférons. Ils ont démontré un effet bénéfique sur l'évolution des patients en échec d'un traitement de première intention et sur les maladies d'emblée agressives. Ce gain d'efficacité s'accompagne d'effets secondaires parfois graves qui constituent un risque qu'il faut intégrer aux décisions thérapeutiques.

Traitements de première ligne par voie orale

Le tériflunomide et le diméthyl fumarate sont indiqués « dans le traitement des patients adultes atteints de forme rémittente de sclérose en plaques ».

Tériflunomide (Aubagio)

Le tériflunomide est le métabolite actif du léflunomide, molécule commercialisée depuis 1999 dans la polyarthrite rhumatoïde (Arava). Il inhibe la synthèse *de novo* de la pyrimidine en bloquant une enzyme, la dihydro-orotate déhydrogénase, ce qui restreint la prolifération des lymphocytes T et B activés et des cellules à fort taux de réplication. Il est indiqué à la posologie de 14 mg par

jour en une prise orale. Son efficacité a été démontrée dans deux études multicentriques en double aveugle contre placebo (TEMSO et TOWER) sur une période de 2 ans et 1 an respectivement^{1,2} (tableaux 1 à 3). Le tériflunomide à la posologie de 14 mg/j entraîne une réduction significative du taux annualisé de poussées, du risque de progression du handicap confirmé à 12 semaines et de l'activité en imagerie par résonance magnétique (IRM). Son efficacité est équivalente à l'interféron bêta-1a injecté en sous-cutané (INF- β) dans l'étude TENERE.³ Il permet aussi une réduction de 43 % du risque de conversion en sclérose en plaques cliniquement définie, c'est-à-dire la survenue d'une deuxième poussée, lorsqu'il est prescrit au moment du premier événement démyélinisant (étude TOPIC).⁴

Les effets indésirables les plus fréquents sont une diarrhée (11-18 %), des nausées (10-13,7 %) et la perte de cheveux (13,9 %), mais il peut être aussi à l'origine d'une hypertension artérielle, d'une neuropathie périphérique (1,4 %) et d'une éruption cutanée. Sur le plan biologique, la fonction hépatique doit être contrôlée (tous les 15 jours pendant 6 mois puis toutes les 8 semaines). L'augmentation des transaminases (14 %), une neutropénie, une lymphopénie (diminution en moyenne de 15 % de la valeur initiale) sont les anomalies les plus fréquentes. L'effet tératogène du tériflunomide identifié chez l'animal impose une contraception efficace. Du fait du cycle entéro-hépatique du médicament, une grossesse ne peut être envisagée qu'après une procédure d'élimination accélérée du médicament (prise de cholestyramine pendant 11 jours). Un dosage sanguin du tériflunomide permet ensuite de s'assurer de son élimination.

Diméthyl fumarate (Tecfidera)

Les modes d'action du diméthyl fumarate sont multiples et partiellement connus. Il active le facteur de transcription NrF2, qui contrôle l'expression de gènes intervenant dans l'immunité et codant des enzymes de détoxification impliquées dans la lutte contre le stress oxydatif. Il permettrait une diminution de la sécrétion des cytokines et de l'expression des molécules d'adhésion des cellules effectrices du système immunitaire. L'association de diméthyl fumarate (120 mg) et >>>

SCLÉROSE EN PLAQUES

CARACTÉRISTIQUES DES POPULATIONS ET DONNÉES D'EFFICACITÉ DES ESSAIS CLINIQUES *VERSUS* PLACEBO

| | Nombre de patients | Âge | Durée d'évolution | EDSS | Avant inclusion | | TAP | | % de PHC | |
|-------------------|--------------------|------|-------------------|------|-----------------|-----|---------|------|----------|-----|
| | | | | | DMT (%) | TAP | Placebo | DMT | Placebo | DMT |
| TÉRIFLUNOMIDE | | | | | | | | | | |
| TEMSO * | 1088 | 38 | 8,7 | 2,7 | 25 | 1,4 | 0,54 | 0,37 | 27 | 20 |
| TOWER *, ** | 1169 | 38 | 8 | 2,7 | 32 | 1,4 | 0,5 | 0,32 | 20 | 16 |
| DIMÉTHYL FUMARATE | | | | | | | | | | |
| DEFINE | 1234 | 38 | 5,4 | 2,4 | 40 | 1,3 | 0,36 | 0,17 | 27 | 16 |
| CONFIRM | 1417 | 37,3 | 4,7 | 2,6 | 29 | 1,4 | 0,4 | 0,22 | 17 | 13 |
| FINGOLIMOD | | | | | | | | | | |
| FREEDOMS I | 1272 | 36,7 | 8,1 | 2,4 | 38 | 1,4 | 0,4 | 0,18 | 24 | 18 |
| FREEDOMS II | 1083 | 40,1 | 10,5 | 2,4 | 75 | 1,4 | 0,4 | 0,21 | 29 | 28 |
| NATALIZUMAB | | | | | | | | | | |
| AFFIRM | 942 | 36 | 5 | 2,3 | - | 1,5 | 0,73 | 0,23 | 29 | 17 |

Tableau 1. DMT : *disease-modifying therapies* ou traitement de la sclérose en plaques ; EDSS : *expanded disability status scale* ; PHC : progression du handicap confirmée à 12 semaines ; TAP : taux annualisé de poussée ; - : donnée non disponible.

* Le diagnostic de poussée n'était pas défini. Il était porté par le neurologue évaluateur, comme en vraie vie. Dans les autres essais, les poussées devaient s'associer à une augmentation du score sur l'échelle d'incapacité physique EDSS pour être retenues par un comité indépendant.

** La durée de l'étude était limitée à 48 semaines.

CARACTÉRISTIQUES DES POPULATIONS ET DONNÉES D'EFFICACITÉS DES ESSAIS CLINIQUES *VERSUS* IFN

| | Nombre de patients | Âge | Durée d'évolution | EDSS | Avant inclusion | | TAP | | % de PHC | |
|------------------------------|--------------------|------|-------------------|------|-----------------|-----|------|------|----------|-------------------|
| | | | | | DMT (%) | TAP | IFN | DMT | IFN | DMT |
| Térfiflunomide (TENERE*, **) | 324 | 35,9 | 7,1 | 2,1 | 20 | 1,3 | 0,22 | 0,26 | - | - |
| Fingolimod (TRANSFORMS #) | 1280 | 35,8 | 7,3 | 2,2 | 56 | 1,5 | 0,33 | 0,16 | 7,9 | 6,6 ^{ns} |
| Natalizumab (SENTINEL ##) | 1171 | 38,9 | 7 | 2,4 | 100 | 1,5 | 0,75 | 0,34 | 29 | 23 |
| Alemtuzumab (CARE-MS I*, ~) | 563 | 33 | 2 | 2 | - | 1,8 | 0,39 | 0,18 | 10,6 | 6,5 ^{ns} |
| (CARE-MS II*, ~) | 798 | 35,1 | 4,5 | 2,7 | 100 | 1,6 | 0,52 | 0,26 | 13,6 | 8,6 |
| Ocrélizumab (OPERA I) | 821 | 37 | 6,5 | 2,8 | 27 | 1,3 | 0,29 | 0,15 | 10,6 | 6,5 |

Tableau 2. DMT : *disease-modifying therapies* ou traitement de la sclérose en plaques ; EDSS : *expanded disability status scale* ; IFN : interféron bêta ; ns : non significatif ; PHC : progression du handicap confirmée à 12 semaines ; TAP : taux annualisé de poussée ; - : donnée non disponible.

* Études en ouvert.

** Le critère de jugement principal était composite associant la survenue de poussée et l'arrêt du traitement. Le TAP était un critère secondaire. La durée de l'étude était limitée à 48 semaines.

La durée de l'étude était de 1 an.

Le groupe traité par natalizumab recevait en *ad on* de l'IFN.

~ La confirmation de la progression du handicap était réalisée à 24 semaines, ce qui est une mesure plus valide qu'à 12 semaines.

** La durée de l'étude était limitée à 48 semaines.

SCLÉROSE EN PLAQUES

PROPORTION DE PATIENTS LIBRES D'ACTIVITÉ CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE

| Traitement | Clinique | | Radiologique | | Clinique et radiologique | |
|----------------------------|----------|-----|--------------|-----|--------------------------|-----|
| | Placebo | DMT | Placebo | DMT | Placebo | DMT |
| Tériflunomide (TEMSO) | 43 | 53 | 24 | 40 | 14 | 23 |
| Diméthyl fumarate (DEFINE) | 49 | 69 | 27 | 45 | 15 | 28 |
| Fingolimod (FREEDOMS I) | 42 | 62 | 21 | 51 | 13 | 33 |
| Natalizumab (AFFIRM) | 39 | 64 | 14 | 58 | 7 | 37 |
| | IFN | DMT | IFN | DMT | IFN | DMT |
| Alemtuzumab (CARE-MSI) | 56 | 74 | - | - | 27 | 39 |
| Alemtuzumab CARE-MSII | 41 | 60 | - | - | 14 | 32 |
| Ocrélizumab (OPERA I) | - | - | - | - | 29,2 | 48 |
| Ocrélizumab (OPERA II) | - | - | - | - | 25,1 | 47 |

Tableau 3. DMT : *disease-modifying therapies* ou traitement de la sclérose en plaques ; IFN : interféron bêta.

éthylhydrogène fumarate (95 mg) est utilisé en Allemagne dans le traitement du psoriasis (Fumaderm) depuis 1994. Le traitement est débuté à la dose de 120 mg matin et soir pendant une semaine et poursuivi à 240 mg 2 fois par jour par voie orale. L'efficacité du diméthyl fumarate a été évaluée, dans deux études contre placebo (DEFINE et CONFIRM)^{5,6} [tableaux 1 à 3]. Elles ont montré une efficacité sur la réduction du nombre de patients ayant une poussée et sur le taux annualisé de poussées. Les résultats sur le taux de progression confirmé du handicap étaient contradictoires. En revanche, dans les deux études, le diméthyl fumarate réduisait significativement l'activité IRM de la maladie.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les bouffées congestives (38-31 %), les douleurs abdominales (21 %), les diarrhées (15-13 %), les nausées (13-11 %), les vomissements (6 %) et le prurit (10 %). Les douleurs abdominales peuvent être intenses et responsables de l'arrêt du traitement. La prise du traitement pendant les repas les limite. L'aspirine ou les antihistaminiques peuvent réduire les bouffées congestives. En présence d'effets secondaires gênants il est possible de revenir à la posologie de 120 mg pendant 1 mois avant de repasser à 240 mg. Sur le plan biologique sont rapportés des protéinuries (9 %), une hyperéosinophilie au cours des premiers mois de traitement, une réduction du nombre des lymphocytes de 30 % en moyenne. Trois cas de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés depuis la commercialisation du diméthyl fumarate. Une lymphopénie prolongée inférieure à 500/mm³, présente chez 6 % des patients, nécessite l'arrêt du diméthyl fumarate. Une surveillance trimestrielle de l'héogramme, de la créatininémie et de la

protéinurie est recommandée. L'absence de données suffisantes sur l'effet potentiellement tératogène du diméthyl fumarate impose une contraception efficace et son arrêt pendant 3 mois avant d'envisager une grossesse. La déclaration de grossesse sous traitement est indispensable.

Traitements de seconde ligne

Natalizumab et fingolimod sont indiqués dans les SEP rémittentes très actives (tableau 4).

Natalizumab (Tysabri)

Le natalizumab est un anticorps monoclonal qui reconnaît l' $\alpha 4 \beta 1$ intégrine (VLA-4), molécule d'adhésion présente à la surface des lymphocytes et monocytes activés. En se fixant sur le VLA-4, le natalizumab empêche le lymphocyte de traverser la barrière hémato-encéphalique. Son administration se fait sous la forme d'une perfusion intraveineuse mensuelle de 300 mg. Les études AFFIRM et SENTINEL ont montré une efficacité marquée sur les critères d'efficacité clinique et IRM^{7,8} (tableaux 1 à 3). Des réactions d'hypersensibilité sont observées chez 4 % des patients, le plus souvent au cours des premières perfusions. La présence d'anticorps anti-natalizumab, à l'origine d'une diminution de son efficacité, doit être recherchée en cas de poussée. Leur persistance après 6 semaines conduit à l'arrêt du natalizumab. Parmi les patients traités par natalizumab, 556 cas d'encéphalopathie liée à l'infection par le virus JC sont rapportés avec une mortalité estimée à 24 %. Le risque de LEMP a été stratifié en tenant compte de trois facteurs, la sérologie pour le virus JC, le temps d'exposition au natalizu-

SCLÉROSE EN PLAQUES

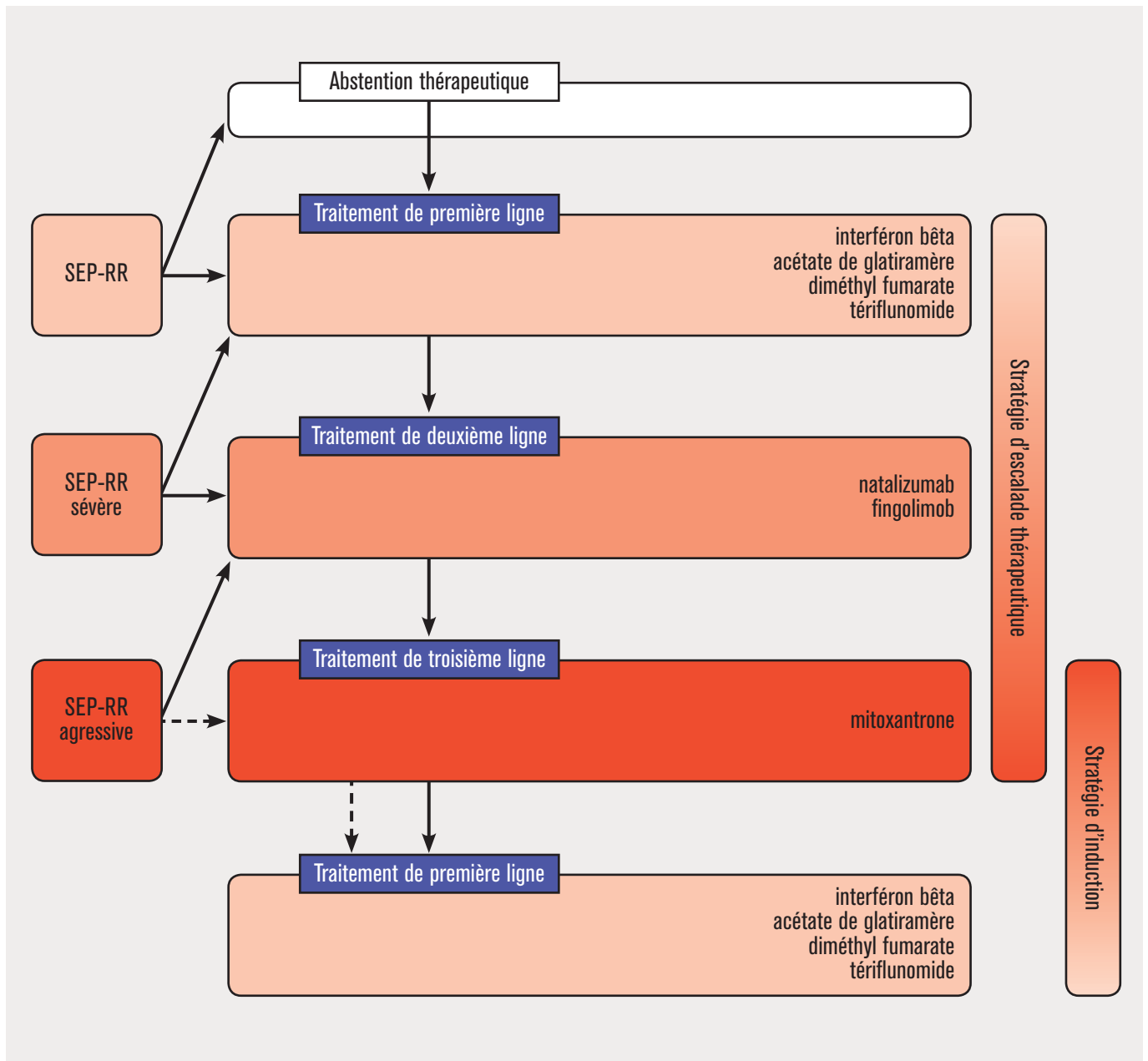


Figure. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE. SEP-RR : sclérose en plaques récurrente rémittente. Sévère : a) ≥ 2 poussées invalidantes dans l'année ET b) ≥ 1 lésion prenant le gadolinium (Gd+) ou une augmentation du nombre de lésions T2 significative. Agressive : a) 2 poussées avec séquelles au cours des 12 derniers mois et ≥ 1 lésion G+ sur une IRM < 3 mois OU b) une progression de 2 points de l'échelle d'incapacité physique EDSS au cours des 12 derniers mois et ≥ 1 lésion G+ sur une IRM < 3 mois.

mab et les antécédents de traitement immunosuppresseur. Chez les patients dont la sérologie pour le virus JC est positive, le risque devient très important après 2 ans de traitement, en particulier s'ils ont été traités par des immunosuppresseurs, et est estimé à 1/80 patients/an. La surveillance chez les patients JC positif est rapprochée, avec une IRM tous les 6 mois et des contrôles inter-

médiaires tous les 3 mois pour certains. Chez les patients JC négatif, la sérologie est contrôlée tous les 6 mois et une IRM annuelle est pratiquée. Un arrêt du traitement est envisagé en cas de séroconversion. L'arrêt du natalizumab est associé à une reprise de l'activité inflammatoire pouvant conduire dans 9 à 19 % des cas à des poussées sévères. >>>

SCLÉROSE EN PLAQUES

TABLEAU 4. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DU NATALIZUMAB ET DU FINGOLIMOD

Au moins 1 poussée dans l'année, sous traitement, ET > 9 hypersignaux en T2 ou au moins 1 lésion prenant le gadolinium (Gd+)

Au moins 2 poussées invalidantes dans l'année ET au moins 1 lésion Gd+ ou une augmentation significative en T2

Un « non-répondeur » peut également être défini comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à avoir des poussées sévères

Fingolimod (Gilenya)

Le fingolimod est un agoniste de quatre des cinq récepteurs à la sphingosine 1-phosphate, dont le récepteur sphingosine-1-phosphate-1 (S1P1) présent sur les lymphocytes. Les récepteurs S1P1 permettent aux lymphocytes activés de sortir des ganglions lymphatiques le long d'un gradient de sphingosine-1-phosphate. En induisant l'internalisation des récepteurs S1P1, le fingolimod capte les lymphocytes au sein des organes lymphoïdes secondaires. Son action n'est pas spécifique et concerne aussi les récepteurs S1P2 et S1P3 présents sur l'endothélium vasculaire, les myocytes de l'atrium, les muscles lisses bronchiques et vasculaires. Le fingolimod a permis d'obtenir une réduction du taux annualisé de poussées *versus* placebo dans les études FREEDOMS I et II,⁹⁻¹⁰ et *versus* INF- β dans l'étude TRANSFORM¹¹ (tableaux 1 à 3). Le nombre de patients ayant une progression du handicap confirmée à 12 et 24 semaines était plus faible dans le bras traité par fingolimod dans FREEDOMS I. En revanche cette réduction n'était pas observée dans FREEDOMS II. Une efficacité a été observée sur les critères IRM d'activité de la maladie.

La fixation du fingolimod sur les récepteurs S1P2 et S1P3 est à l'origine d'effets secondaires :

- l'existence de bradyarythmie (fréquence cardiaque < 45, bloc atrio-ventriculaire I et II, QT > 450 ms) au moment de l'introduction du traitement impose une surveillance par scope du rythme cardiaque pendant 6 heures. L'oubli d'une prise pendant les deux premières semaines de traitement nécessite une réintroduction hospitalière. Il en va de même pour un arrêt de plus de 7 jours au cours des 3^e et 4^e semaines et de plus de 1 mois au-delà. Enfin les traitements bradycardisants et anti-arythmiques sont contre-indiqués car ils potentialisent l'effet bradycardisant du fingolimod ;
- la survenue d'une hypertension artérielle (6 %) conduit à surveiller la pression artérielle plus régulièrement ;
- des œdèmes maculaires peuvent survenir (0,5 %), le plus souvent au cours des trois premiers mois de traitement, ce qui nécessite la réalisation d'une tomodensitométrie en cohérence optique avant l'introduction et après 3 mois.

D'autres risques sont associés à l'immunodépression induite par le produit :

- des cas de mélanome ont été décrits pendant les études

de phase III mais l'incidence de leur survenue ne semble pas augmenter ; en revanche le risque de cancer basocellulaire existe, imposant une consultation dermatologique annuelle ;

- des infections opportunistes ont été rapportées après la commercialisation du fingolimod (120 000 patients traités). Il s'agit en particulier de 19 cas de LEMP (4 sont attribuables uniquement au fingolimod et 15 en relais du natalizumab) et de 9 cas de méningite à cryptocoques ;

– des infections plus fréquentes par les mycobactéries et par les virus du groupe herpès dont des cas d'issue fatale d'encéphalite à virus varicelle-zona (VZV). Il est recommandé avant de débiter le traitement de réaliser une sérologie du VZV et de vacciner les patients en cas de séronégativité. Le traitement ne pourra être initié que 2 mois plus tard.

Sur le plan biologique, il est nécessaire de surveiller le bilan hépatique et l'hémogramme :

- 8 % des patients ont une augmentation des enzymes hépatiques supérieure à 3N et 1, 8 % supérieure à 5N dans les essais de phase III. Ces anomalies sont réversibles en 2 mois après l'arrêt du traitement ;
- le mécanisme d'action induit une lymphopénie qui reflète la redistribution des lymphocytes circulant dans les organes lymphoïdes. Un nombre de lymphocytes inférieur à 200/mm³ doit conduire à l'arrêt du traitement. Les registres de grossesse sous fingolimod ont observé différents types de malformations mais pour le moment il n'a pas été identifié de risque spécifique. L'absence de données suffisantes rend nécessaire l'utilisation d'une contraception active et le respect d'une période de 3 mois sans traitement avant d'envisager une grossesse. Le respect des consignes de surveillance définies par le plan de gestion des risques en fait un traitement de seconde ligne bien toléré et aux risques limités.

Traitements à venir

Alemtuzumab (Lemtrada)

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la molécule CD52 exprimée sur les lymphocytes T et B, les cellules *natural killer*, les monocytes et macrophages. Il induit une déplétion prolongée des lymphocytes associée à une modification de leur répertoire. L'Agence européenne du médicament a autorisé sa commercialisation avec une indication large :

« patients adultes atteints d'une forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques avec signe d'activité clinique ou radiologique ». Actuellement, il ne peut être utilisé en France que dans le cadre d'une autorisation exceptionnelle d'importation pour des patients ayant une maladie agressive sans alternative thérapeutique. Son efficacité a été démontrée dans les études CARE-MSI et II *versus* l'interféron.^{12,13} Les effets secondaires les plus fréquents sont les réactions associées à un syndrome de relargage cytokinique observé chez 90 % des patients et l'apparition de pathologie auto-immune (purpura thrombopénique, pathologie thyroïdienne auto-immune, syndrome de Goodpasture).

Ocrélizumab

L'ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD20. Il a une action ciblée sur les lymphocytes B CD20+ qu'il déplete. Il diminue la production d'anticorps de cytokines pro-inflammatoires et limite l'activation des lymphocytes T et des macrophages. Les résultats des essais de phase III (OPERA I et II), présentés oralement, ont montré la supériorité de l'ocrelizumab sur l'interféron tant sur les critères cliniques que sur les critères IRM. De plus, l'ocrelizumab a montré une efficacité dans les formes d'emblée progressive, de SEP, comparé à un placebo, en réduisant la progression du handicap.

Quelle stratégie thérapeutique ?

La stratégie la plus courante est l'escalade thérapeutique qui consiste à utiliser un traitement de fond de 1^{re} ligne puis, en cas d'échec, de passer à un traitement de 2^e ligne, tout en sachant qu'il est concevable de passer à un autre traitement de 1^{re} ligne dont le mode d'action est différent (v. figure).

Le choix d'un premier traitement dépend de son efficacité, mais également de facteurs individuels. Une décision médicale partagée doit être recherchée par un dialogue entre le patient et son médecin afin de parvenir à un consensus garant notamment d'une meilleure observance du traitement. Il faut aussi tenir compte des particularités de chaque patient lors des modifications thérapeutiques, qu'il s'agisse de problèmes de tolérance, d'effets indésirables, d'observance ou d'efficacité. La définition de l'échec thérapeutique repose sur des critères avant tout cliniques (poussée, progression du handicap) accompagnés par des données d'imagerie (évolution de la charge lésionnelle, lésions rehaussées par le gadolinium, atrophie). Les définitions proposées de l'échec d'un traitement ne sont pas consensuelles et oublient souvent d'intégrer l'antériorité de la maladie (fréquence des poussées, récupération des poussées, troubles cognitifs, présence d'anticorps neutralisants...) pourtant essentielle pour juger des bénéfices associés à un traitement. Aussi, pour le médecin, déclarer un échec thérapeutique est

un défi. Il est bien difficile lors du choix d'un second traitement de garantir une plus grande efficacité ou une meilleure tolérance surtout en l'absence de comparaison de l'efficacité des nouveaux traitements dont les modes d'action sont différents. Par expérience nous savons que certains patients répondent à un traitement et pas à d'autres.

Les changements de traitement peuvent aussi s'associer à une augmentation des risques, qu'il s'agisse d'une reprise de l'activité de la maladie si une période de *wash-out* est nécessaire ou de la survenue d'infections opportunistes comme la LEMP ou de cancer, du fait de la succession des immunosuppresseurs. Ainsi les propositions faites d'obtenir un état de NEDA (*no evidence of disease activity*, absence d'évidence d'activité de la maladie, c'est-à-dire une absence de poussée, de progression et d'activité IRM), quoique louables, ne peuvent conduire qu'à des modifications thérapeutiques répétées. L'état de NEDA est rare (20 à 40 % des patients traités, quel que soit le traitement) et transitoire (il se réduit de moitié entre la 1^{re} et la 2^e année) et sa fin repose avant tout sur l'activité IRM dont on sait qu'elle est environ 10 fois plus importante que l'activité clinique en particulier en début de maladie. Toutefois, obtenir un état de NEDA pendant 2 ans est un facteur prédictif d'un moindre risque de progression à moyen terme mais ne pas obtenir cet état ne prédit que dans 50 % des cas une progression du handicap. Une autre stratégie, à l'instar de ce qui est pratiqué dans le cancer, est l'induction par un traitement, généralement par un immunosuppresseur puissant (mitoxantrone, alemtuzumab), suivie d'une maintenance un traitement immunomodulateur classique. Cette stratégie est utilisée dans les formes agressives de SEP et n'a pas été évaluée, du fait des effets indésirables des traitements utilisés, dans les formes moins malignes. Une dernière stratégie est l'association de traitements dont le mode d'action est différent. La seule étude qui comparait l'association acétate de glatiramère et interféron *versus* acétate de glatiramère seul ou interféron seul n'a pas montré de supériorité de l'association. Le futur sera probablement une personnalisation du traitement reposant sur la pharmacogénomique et les biomarqueurs de réponse ou de non-réponse au traitement.

CONCLUSION

Les nouveaux traitements de fond récemment commercialisés permettent d'envisager un meilleur contrôle de l'activité clinique et radiologique de la maladie du fait de leur plus grande efficacité (pour les traitements de 2^e ligne) et, pour les traitements de 1^{re} ligne, d'éviter les injections sous-cutanées ou intramusculaires. Ces traitements permettent parfois d'obtenir une rémission clinique et radiologique qui le plus souvent s'arrête à l'interruption du traitement, soulignant la nécessité de poursuivre les traitements pour une durée indéterminée. 🟢

SCLÉROSE EN PLAQUES

RÉSUMÉ NOUVEAUX MÉDICAMENTS, INCIDENCE SUR LA STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Actuellement, 10 médicaments sont approuvés pour le traitement de la forme récurrente-rémitte de la sclérose en plaques (SEP). Depuis 2007, quatre nouveaux traitements ont été approuvés et plusieurs seront bientôt commercialisés, notamment de nouvelles formes galéniques auto-injectables d'interféron bêta-1a pégylé et d'acétate de glatiramer. Bien que ces formes auto-injectables aient une efficacité modérée, il a été montré qu'ils sont sûrs sur le long terme et capables de retarder la progression de l'invalidité et l'entrée dans la phase progressive secondaire de la maladie. Certains de ces nouveaux traitements ont une efficacité similaire aux plus anciens ; d'autres sont plus efficaces, mais avec un risque d'événements indésirables graves. Nous rapportons l'efficacité et les effets indésirables de ces nouveaux médicaments en référence à leur

étude pivot. La stratégie thérapeutique actuelle est séquentielle : une première ligne de traitement est prescrite, puis en cas d'intolérance ou de l'échec un autre traitement avec un mode d'action différent, ou de deuxième ligne, est proposé. D'autres stratégies peuvent être proposées en fonction de l'évolution du patient, telle une induction par une immunothérapie agressive suivie par un traitement d'entretien par un traitement de première ligne. Quelle que soit la stratégie utilisée, le plus important est que la décision soit partagée entre le patient et le neurologue ce qui garantit une meilleure observance aux traitements.

SUMMARY NEW TREATMENTS AND STRATEGY IN MULTIPLE SCLEROSIS

Currently, ten drugs are approved for the relapsing-remitting form of multiple sclerosis (MS). Since 2007, 4 new disease-modifying therapies (DMT) have been approved and several DMT will soon be commercialized

including new galenic forms of self-injectable DMTs (pegylated interferon beta 1a and glatiramer acetate). Although these self-injectable DMT have moderate efficacy they have proved to be safe on long term and able to delay disability progression and the entry in the secondary progressive phase of the disease. Some of the new DMT have similar efficacy to the first DMT, other are more efficient but carry the risk of serious adverse events. We report the efficacy and safety of these new drugs in reference to their pivotal study. The current therapeutic strategy is sequential: a first DMT is initiated, then in case of intolerance or failure an other DMT with a different mode of action or second line DMT is proposed. Others strategies may be proposed according to the patient's evolution such as an induction by an aggressive immunotherapy followed by a maintenance with a first line DMT. Whatever the strategy used the most important goal is to reach a shared decision between the patient and his or her neurologist which guarantee the best adherence to DMTs.

RÉFÉRENCES

1. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293-303.
2. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. ; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:247-56.
3. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. ; TENERE trial group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014;20:705-16.
4. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:977-86.
5. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. DEFINE Study investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098-107.
6. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. ; relapsing multiple sclerosis: CONFIRM study investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-97.
7. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. ; SENTINEL investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-23.
8. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. ; AFFIRM investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
9. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. ; FREEDOMS study group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
10. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:545-56.
11. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. ; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15.
12. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. ; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1819-28.
13. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. ; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829-39.

CAROLINE BENSA

Fondation
Rothschild,
Paris, France
cbensa@fo-rothschild.fr

C. Bensa déclare avoir reçu des honoraires comme consultante ou pour des présentations et des frais de congrès de Biogen-Idec, Teva Pharma, Genzyme, Novartis, Merck Serono et Sanofi Aventis.

SCLÉROSE EN PLAQUES : LES « 10 GRANDS MESSAGES »

- La sclérose en plaques est une maladie auto-immune impliquant les lymphocytes T et B, d'origine multifactorielle (facteurs génétiques, environnementaux, micro-environnementaux...).
- En France la prévalence de la sclérose en plaques serait de 151 cas/100 000 habitants. La maladie touche plus de femmes que d'hommes et ce ratio augmente.
- Le diagnostic repose, devant une histoire clinique évocatrice et après avoir écarté d'éventuels diagnostics différentiels, sur la mise en évidence d'une dissémination temporo-spatiale. Les critères de McDonald revus en 2010 sont utilisés.
- Les critères d'évolutivité distinguent les formes évoluant par poussées et les formes d'évolution progressive. Chacune de ces formes peut être active ou non (activité clinique et/ou radiologique).
- Les critères pronostiques les plus fortement prédictifs d'une progression du handicap à long terme sont la fréquence des poussées les deux premières années et la charge lésionnelle T2 initiale.
- Pour les formes rémittentes, les traitements dits de première ligne sont les immunomodulateurs administrés par voie injectable : interférons et acétate de glatiramer et deux médicaments récents, administrés par voie orale : le téflunomide et le diméthyl fumarate.
- Les traitements dits de seconde ligne sont indiqués dans formes très actives : mitoxantrone, natalizumab et fingolimod.
- La balance bénéfice-risque du traitement et l'existence d'un désir de grossesse sont à intégrer à la décision thérapeutique.
- Les troubles cognitifs font partie du tableau clinique dès le début de la maladie, à reconnaître et à prendre en compte.
- La prise en charge de la maladie et du handicap qui l'accompagne est multidisciplinaire. Le médecin traitant joue un rôle d'interlocuteur de premier recours tout au long de la maladie, et de coordonnateur des différents intervenants.